

- 状と問題点. 今日の治療指針 第 15 版
大関 武彦、古川 漸、横田 俊一郎、
水口 雅 総編集 医学書院 東京
2012 pp 105-6
14. 伊藤 進、神内 済. 副作用各論 重大な副作用 新生児薬物離脱症候群. 医薬品副作用学 (第 2 版) 薬剤の安全使用アップデート. 日本臨床 (増刊号) 2012; 70: 626-9
 15. 伊藤 進、吉川徳茂、板橋家頭夫、岩田敏、宇理須厚雄、越前宏俊、大浦敏博、大塚頌子、河田 興、佐地 勉、佐藤淳子、中川雅生、中村秀文、牧本 敦、森雅亮. ピボキシル基含有抗菌薬投与による二次性カルニチン欠乏症への注意喚起 (日本小児学会薬事委員会報告). 日本小児科学会雑誌 2012; 116: 804-6
 16. 河田 興、古家信介、宮城雄一、中野彰子、小林鐘子、太田 明、桐野友子、伊藤 進、福岡憲泰. 新生児へのゾニサミド使用と薬物動態. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2011; 24: 98-100
 17. 伊藤 進. 小児の薬理と薬剤の特徴・基礎知識. こどものからだの生理と日常ケアの根拠. こどものケア 2012; 7: 67-76
 18. 伊藤 進. 資料統計、用語編 (Part VII) 資料統計・用語 新生児の薬物療法と薬用量. 周産期医学必須知識 (第 7 版) 周産期医学 (増刊号) 2011; 41: 1082-5
 19. 伊藤 進. 治療総論 小児の薬用量はどうやって決めるのですか. 添付文書に小児の用量がきさいされていなきときはどうしますか. 疑問解決 小児の診かた 小児内科 2011; 43: 344-6
 20. Ijichi S, Kusaka T, Okada H, Fujisawa T, Kobara H, Itoh S. Terminal ileitis caused by yershinia pseudotuberculosis mimicking Crohn disease in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 55: e125
 21. Konishi Y, Okubo K, Kato I, Ijichi S, Kusaka T, Isobe K, Itoh S, Kato M, Konishi Y. A developmental change of the visual behavior of the face recognition in the early infancy. Brain Dev 2012; 34: 719-22
 22. Kato I, Kusaka T, Nishida T, Koyano K, Nakamura S, Nakamura M, Konishi Y, Kunikata J, Jinnai W, Yasuda S, Okada H, Itoh S, Isobe K. Extrauterine environment influences spontaneous low-frequency oscillations in preterm brain. Brain Dev 2012 Apr 23
 23. Okada H, Kusaka T, Koyano K, Kunikata J, Iwase T, Yasuda S, Isobe K, Itoh S. Influence of bilirubin photoisomers on unbound bilirubin measurement in clinical settings. Ann Clin Biochem 2012; 49: 595-9
 24. Ijichi S, Kusaka T, Okada H, Tada S, Isobe K, Itoh S. Cellular cholesterol levels in platelets before and after liver transplantation in a child with Alagille syndrome complicated by severe hypercholesterolemia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012 Oct 10

国内未承認薬 (表1)

英語名	日本語名	用途	備考
Acetoaminophen w/codeine elixir	アセトアミノフェン・コデインエリキシル剤	鎮痛薬	
Caffeine citrate	クエン酸カフェイン	無呼吸発作の治療	※1
Calcium glubionate	グルビオン酸カルシウム	低Ca血症の治療	
Caspofungin	カスポファンギン	抗真菌薬	
Chlorothiazide	クロロチアジド	利尿薬	
Dicloxacillin	ジクロキサシリン	ペニシリン系抗生剤	
Glycopyrrolate	グリコピロレート	消化性潰瘍の治療	
Ibuprofen	イブプロフェン	動脈管開存症の治療	静注用 ※2
Iron dextran	鉄デキストラン	鉄の補充	
Lorazepam	ロラゼパム	抗けいれん薬	
Penicilline G procaine	ペニシリンGプロカイン	筋注用抗生剤	
Ticarcillin	チカルシリン	ペニシリン系抗生剤	
Trace metals	微量金属	栄養補助剤	

※1 現在治験終了

※2 「医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第2回」にて申請済み

新生児への適応がない薬品で、NICUマニュアルに記載のあるもの（表2）

薬品名	用途
アデノシン	上室性頻拍
人血清アルブミン	ショック・低タンパク血症
アムホテリシン B	抗真菌薬
アンピシリン	抗菌薬
グルコン酸カルシウム	低Ca血症・高K血症
デキサメタゾン	脳浮腫・急性副腎不全
フルコナゾール	抗真菌薬
フルシトシン	抗真菌薬
フロセミド	利尿薬
ガンシクロビル	抗ヘルペス薬
ヘパリン	抗凝固薬
ヒドロコルチゾン	副腎機能不全
イミペネム	抗菌薬

薬品名	用途
イソプロテレノール	心不全
リドカイン	
ミダゾラム	鎮静・けいれん重積
ミルリノン	心不全(PDE III阻害薬)
マルチビタミン	ビタミン補給
パנקロニウム	筋弛緩
ベンジルペニシリン	抗菌薬
フェニトイン	抗けいれん薬
加熱ヒト血漿タンパク	ショック・低タンパク血症
ポリスチレンスルホン酸ナトリウム	高K血症
スピロラクトン	利尿薬
ビタミン A	未熟児網膜症等
ジドブシン	HIV治療薬

表3. 未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本未熟児新生児学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)
優先順位	その他
要望する医薬品	成分名 (一般名)
	フロセミド furosemide 1) フロセミド細粒 4% 「EMEC」 2) ラシックス細粒 4% 3) タピロン錠 40mg 4) フオリロント 5) フロセミド錠 10mg 「NP」 6) フロセミド錠 20mg 「タイヨー」 7) フロセミド錠 20mg 「JG」 8) フロセミド錠 20mg 「NP」 9) フロセミド錠 40mg 「イセイ」 10) フロセミド錠 40mg 「タイヨー」 11) フロセミド錠 40mg 「トーワ」 12) フロセミド錠 40mg 「フソー」 13) フロセミド錠 40mg 「ミタ」 14) フロセミド錠 40mg 「NP」 15) マオリード錠 40mg 16) ラシックス錠 20mg 17) ラシックス錠 40mg 18) テイオシン 徐放カプセル 19) フロキサイド注 20 20) フロセミド注 20mg 「ミタ」 21) フロセミド注 20mg 「タイヨー」 22) フロセミド注 20mg 「フソー」 23) フロセミド注 20mg 「トーワ」 24) ラシックス注 20mg 25) ラシックス注 100mg 26) ロープストン注 20mg

		27)フロセミド注 20mg シリンジ「タイヨー」
	会社名	1) エルメットエーザイ 2) サノフィ・アベンティス 3) 三和化学 4) 鶴原 5) ニプロファーマ 6) 大洋 7) 日本ジェネリック 8) ニプロファーマ 9) イセイ 10)大洋 11)東和薬品 12)扶桑 13)キョーリンメディオ 14)ニプロファーマ 15)ニプロジネファ＝ニプロファーマ＝日本ジェネリック 16)サノフィ・アベンティス 17)サノフィ・アベンティス 18)サノフィ・アベンティス 19)大洋 20)キョーリンメディオ 21)大洋 22)扶桑 23)東和薬品 24)サノフィ・アベンティス 25)サノフィ・アベンティス 26)日医工ファーマ＝日医工 27)大洋
	国内関連学会	日本周産期新生児医学会 日本循環器学会 日本小児腎臓学会 開発に協力必要
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載)	慢性肺疾患に対する肺機能の改善 (諸外国では

<p>する。)</p>		<p>chronic lung disease(CLD)あるいは bronchopulmonary dysplasia(BPD)と一括されて いる)</p> <p>【フロセミドの日本で認められた効能・効果】</p> <p>細・錠：高血圧（本態性、腎性など）、悪性高血 圧、心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、 肝性浮腫、月経前緊張症、末梢神経障害による 浮腫、尿路結石排泄促進</p> <p>徐放力：本態性高血圧症</p> <p>注・キット：①（ラシックス 100mg を除く）高血 圧症（本態性、腎性等）、悪性高血圧症、心性 浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫、 脳浮腫、尿路結石排促進、②（ロープストン、 ラシックス 100mg のみ）急性又は慢性腎不全 による乏尿</p>
<p>用法・用量 （要望する用法・ 用量について記載 する。）</p>		<p>注射剤は、1～2 mg/kg/回を8~12時間毎に 経口剤は、1～4 mg/kg/日 1日1～4回に分けて投与</p> <p>【フロセミドの日本で認められた用法・用量】</p> <p>細・錠：フロセミドとして1日1回40～80mg、 連日または隔日投与（適宜増減）、腎機能不全 等の場合にはさらに多量にもちいることもあ る。ただし、悪性高血圧症に用いる場合は、通 常、他の降圧剤と併用</p> <p>徐放力：フロセミドとして1回40mg、1日1~2 回（適宜増減）</p> <p>注・キット：効能①：フロセミドとして1日1回 20mg、静注または筋注する。ただし、悪性高血 圧に用いる場合は、通常、他の降圧剤と併用す</p>

		<p>る。効能②：フロセミドとして 20～40mg 静注し、利尿反応のないことを確認後、100mg 静注、投与後 2 時間以内に 1 時間あたり約 40mL 以上の尿量が得られない場合には用量を漸増し、その後症状により適宜増減。ただし、1 回投与量 500mg まで、1 日量 1000mg まで、投与速度は 4mg/分以下</p> <p>【小児への投与】</p> <p>① 低出生体重児：生後数週間以内の呼吸急迫症の低出生体重児では、動脈管開存症のリスクが増加する可能性がある。動脈管開存および硝子膜症のため浮腫を生じた重度の低出生体重児に投与したところ腎石灰化が現れたとの報告があるので慎重に投与する</p> <p>② 乳児：乳児では電解質バランスがくずれやすいため、慎重に投与する</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 早産児に限定される</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 新生児高ビルビン血症による核黄疸は、致死的であり、生存しても難聴、脳性麻痺や発達障害等の後障害を残す。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p>	

	<p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>慢性肺疾患は、早産児の死亡の原因となり、退院後も家族の肉体的・精神的及び医療費を増大させる。また、小児期の発育の抑制、乳幼児突然死症候群の誘因や再入院を繰り返す。そのため、早期に肺浮腫をとるために利尿剤としてフロセミドが標準療法として使用されている。</p>
備考	1995～1997年度にわたる「新生児慢性肺疾患の予防と治療に関する研究」(分担研究者 藤村正哲)では、フロセミドによる BPD 児の呼吸機能改善の効果は、短期効果と長期効果が認められている。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容] なし		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>		
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
	備考		
独国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
仏国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
豪国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		

		用法・用量	
		備考	
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文		

		備考	
独 国	ガイド ライン 名		
	効能・効 果 (または 効能・効果 に関連の ある記載 箇所)		
	用法・用 量 (または 用法・用量 に関連の ある記載 箇所)		
	ガイドラ インの根 拠論文		
	備考		
仏 国	ガイド ライン 名		
	効能・効 果 (または 効能・効果 に関連の ある記載 箇所)		
	用法・用 量 (または 用法・用量 に関連の ある記載 箇所)		
	ガイドラ インの根 拠論文		
	備考		
加 国	ガイド ライン 名		

	<p>効能・効果 (または 効能・効果 に関連の ある記載 箇所)</p>	
	<p>用法・用量 (または 用法・用量 に関連の ある記載 箇所)</p>	
	<p>ガイド ライン の根拠 論文</p>	
	<p>備考</p>	
豪州	<p>ガイド ライン 名</p>	
	<p>効能・効果 (または 効能・効果 に関連の ある記載 箇所)</p>	
	<p>用法・用量 (または 用法・用量 に関連の ある記載 箇所)</p>	
	<p>ガイド ライン の根拠</p>	

	論文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

2. 検索式：chronic lung disease and bronchopulmonary dysplasia and furosemide

検索時期 2012年 8月29日

<海外における臨床試験等>

1) ランダム化比較試験

・ Rush MG et al. Double-blind, placebo-controlled trial of alternate-day furosemide therapy in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia.

J Pediatr 1990; 117: 112-8

11例の入院中 BPD の児に対して、1日 4mg/kg のフロセミドあるいはプラセボをランダムに2回に分けて8日間隔日経口投与し、48時間のウォッシュアウトの期間を置いてそれぞれフロセミドとプラセボを代えて投与する。投与に際して、2重盲検法で行なった。フロセミドの隔日投与は、76±112%まで動的肺コンプライアンスを上昇させ、20±39%まで肺血管抵抗を減少させた（プラセボとの P 値は 0.032）。また、フロセミドの隔日投与は、尿量の増加、電解質異常やカルシウムの排泄増加を来たさなかった。

<日本における臨床試験等>

中央医学雑誌で、フロセミド and 慢性肺疾患で検索した。

静脈及び経口投与での臨床試験は無かった。

【総説】

・ 千田 勝一. 慢性肺疾患. 小児科診療(増刊号) 2006; 69: 829-31

CLD に見られる肺浮腫に対してループ利尿薬のフロセミドを使用し、肺コンプライアンス、気道抵抗、酸素化の改善が見られている (1b)。しかし、フロセミドには体液量減少、低カリウム、低クロール血症、代謝性アルカローシス、結石、耳毒性などの副作用が知られており、長期に投与する際には注意が必要である。

・ 吉井 勝彦. 新生児 慢性肺疾患. 小児科診療 (増刊号) 2002; 65: 619-21

【副作用】

・ 佐野 葉子ほか. フロセミドにより Pseudo-Batter 症候群を発症したと考えられた慢性肺疾患の1例. 日本新生児学会雑誌 1999; 35: 413

【慢性肺疾患に対するフロセミド吸入療法】

・ 大木 康史ほか. 新生児慢性肺疾患予防・治療の現状と今後の展望: フロセミド吸入療法. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌 (抄録) 2000; 11: 54

- ・ 澤浦 法子、大木 康史. 生児慢性肺疾患児に対するフロセミド吸入療法. Neonatal Care 1996 ; 9 : 1083
- ・ 大木 康史. 慢性肺疾患の予防と管理:フロセミド吸入療法. Neonatal Care 1996 ; 9 : 776-80
- ・ 大木 康史ほか. 新生児慢性肺疾患児に対するフロセミド吸入療法 : Cross-over, placebo-controlled, double blind study による検討. 日本未熟児新生児学会雑誌 (抄録) 1995 ; 7 : 443

<薬物動態>

年齢	出生体重 (g)	在胎週数 (w)	血中半減期 (hr)	分布容積 (L/kg)	クリアランス (mL/kg/hr)	
初回投与後 6 週以後 (分布容積)						
26.7~37 修生在胎週	829±217	26.6±2.9	0.23±0.04	→0.48±0.14	0.027~1.23	1)
8.5±1.9	1,270±169	30±0.8	19.9±3.0	0.24±0.03	10.6±2.1	2)
14.5	2,050	34	9.5±4.4	0.17±0.03	15.3±8.4	3)
11.5±5.9	2,391±290	35±1.8	7.7±1.0	0.83±0.12	81.6±15.0	4)
日						
2.8~6.0			0.6±0.24			5)
15~44			0.49	0.12		6)
21~40			1.5±0.1	0.11±0.02		7)
歳						

- 1) Mircohnick MH et al. J Pediatr 1988 ;112 :653-7
- 2) Peterson RG et al. J Pediatr 1980 ;97 :139-43
- 3) Turk S et al. J Pediatr 1983;103:481-5
- 4) Aranda JV et al. J Pediatr 1978;93:507-11
- 5) Prandota J. Dev Pharmacol Ther 1982;5:98-108
- 6) Cutler RE et al. Clin Pharmacol 1974;15:588-596
- 7) Smith DE et al. Am Soc Pharmacol Exp Ther 1980 ;8 :337-42

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) The Cochrane Library 2011, Issue 9

Stewart A, Brion LP. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease (Review).

選択基準に合った 6 つの研究で使用された薬剤は、フロセミドであった。その多くの研究は、病態生理に焦点を合わせ、この総説に見出される重要な臨

床上の予後や利尿療法の潜在的な副作用を評価していない。
慢性肺疾患になる生後3週未満の児において、フロセミド投与は、定まった影響や効果的な影響が認められなかった。慢性肺疾患の生後3週以後の児において、フロセミドの1mg/kgの単回静注は1時間の肺コンプライアンスと気道抵抗を改善する。フロセミドの継続投与は、酸素化と肺コンプライアンスを改善する。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Nelson Textbook of Pediatrics 19th Edition

P589、利尿療法は、短期効果として呼吸機能を改善し、酸素投与を人工換気療法の使用を減少させる。フロセミドの1回1mg/kgの1日2回筋注或いは1回2mg/kgの1日2回の経口投与は、BPD児の急性の水分負荷に対する選択される治療法である。ループ利尿剤は、肺の間質性浮腫と血管抵抗を減少させる。人工換気療法と酸素療法からの離脱を促進させる。長期の利尿療法の副作用は、一般的であり、低ナトリウム血症、低カリウム血症、アルカローシス、高窒素血症、低カルシウム血症、高カルシウム尿症、胆石症、腎結石、腎石灰沈着症及び聴力障害である。塩化カリウムの補充がしばしば必要である。低ナトリウム血症は、水分制限で治療とフロセミドの投与量あるいは投与回数の減少で対応する。塩化ナトリウム補充は避けるべきである。

2) Manual of Neonatal Care (International Edition) 7th Edition

P 905 分類：ループ利尿剤

適応：肺浮腫の治療、クロルサイアザイドより強い利尿効果が必要な時に、利尿により肺機能を改善させる。

用法・用量：静注：1回2mg/kgで12-24時間毎に

経口：1回2-4mg/kgで12-24時間毎に、長期間使用する場合は、その副作用を回避するために隔日投与や投与間隔を48-72時間と長くする。消化管の刺激を少なくするために食物と同時に投与する。静注薬は経口で投与しても良い。

経過観察：体重の変化、尿量、血清リンと電解質の日々チェックする。ジゴキシンの投与を受けている児はカリウムもモニターする。

注意：肝と腎疾患には注意して使用する。

副作用：水・電解質異常、低ナトリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症/高カルシウム尿症、低クルール性アルカローシス、腎結石（長期投与と関係する）、潜在性の聴覚毒性（特にアミノグリコシド系抗菌薬の投与）、腎前性高窒素血症、高尿酸血症、無顆粒球症、貧血、血小板減少症、間質性腎炎、膵炎、胆石症（慢性肺疾患あるいは先天性心疾患と長期完全静脈栄養とフロセミド治療）

<日本における教科書等>

1) 小児科学 第3版

P581、フロセミドにより慢性肺疾患児の呼吸機能の改善(気道抵抗の減少、肺コンプライアンスの増加)が報告されている。

3) Systematic Review にもとづいた新生児慢性肺疾患の診断指針

P86 多くの研究は、利尿剤投与が気管支肺異形成児の呼吸機能を改善すること(気道抵抗の減少、肺コンプライアンスの増加)を示している。フロセミドによる気管支肺異形成児の呼吸機能の改善短期的効果が Kao らや Engelhardt らによって、また長期的効果が McCann ら、Engelhardt ら、Rush らによって報告されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1) ない。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) 一般臨床において、日常的に行なわれている治療法である。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

早産児における慢性肺疾患の肺機能の改善

<要望用法・用量について>

静注：1~2mg/kg/回を8~12時間毎

経口：2~3mg/kg/日を分2~3

経口：4mg/kg/日を分2で隔日投与

<臨床的位置づけについて>

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

担当者氏名：伊藤 進

〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1 香川大学医学部小児科

TEL: 087-898-5111, FAX: 087-891-2172, E-mail: sitoh@kms.ac.jp

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

表4. 「医薬品の適応外使用事例」検討依頼書

申請学会名：日本小児科学会
 提出責任者所属部署：
 提出責任者氏名：
 提出責任者連絡先：（ ） -
 提出責任者メールアドレス： @

項目	内容
①薬効分類番号	
②薬効分類名	その他のホルモン剤（抗ホルモン剤を含む。）
③成分名	オクトレオチド酢酸塩
④剤形	注射、皮下注射
⑤主な医薬品名	サンドスタチン注射液50 μ g(ノバルティス) Sandostatin 50 μ g 1mL サンドスタチン皮下注射用 50 μ g(ノバルティス) 50 μ g 1mL
⑥上記医薬品の効能・効果	①次の疾患に伴う諸症状の改善：消化管ホルモン産生腫瘍（VIP産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍）②次の疾患における成長ホルモン、ソマトメジン-C分泌過剰状態および諸症状の改善：先端巨大症、下垂体性巨人症（外科的処置、多剤による治療で効果が不十分な場合または施行が困難な場合）③（注のみ）進行性・再発癌患者の緩和医療における消化管閉鎖に伴う消化器症状の改善
⑦適応外使用となる傷病名	新生児低血糖（持続性の高インスリン性低血糖）
⑧適応外使用となる用法	20～50 μ gの用量で6～12時間毎に皮下注射する 投与量を40 μ g/kg/dayまで増加させる
⑨適応外使用となる用量	上記
⑩適応外使用の根拠となる薬理作用	ソマトスタチン作用により、膵 β 細胞へのCa ²⁺ 流入を妨げることにより、インスリン分泌を阻害する KATP チャネルの抑制
	(1) 無作為化比較試験等の公表論文（論文ごと） 無し (2) peer-review journalの総説、メタアナリシス（総説等ごと） 総説：・Arnoux JB et al. Congenital hyperinsulinism: Current trends diagnosis and therapy. Orphanet J Rare Dis 2011; 6:63 ・Cui Y et al. Advances in the etiology and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. J Gastrointest Surg 2011; 15: 1879-88

<p>⑪文献・学会発表等のエビデンスに基づく安全性・有効性の評価</p>	<p>・ Bernard B et al. Hypoglycemia following upper gastrointestinal surgery: case report and review of the literature. BMC Gastroenterol 2010; 10:77</p> <p>・ Laje P et al. Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism. Peidatr Diabetes 2010; 11: 142-7</p> <p>(3) 教科書等(標準的治療としての記載もあるものごと)</p> <p>・ネルソンの小児科学 第17版 日本語版 エルゼビア・ジャパン 2005 pp521-39</p> <p>・ Pediatric & Neonatal Dosage Handbook 2011-2012 Lexicomp pp1094-7</p> <p>・ Manual of Neonatal Care 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2012 pp919</p> <p>(4) 学会又は組織・機構の診療ガイドライン(ガイドラインごと)</p> <p>高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドライン 日本小児科学会雑誌 2006; 110: 1472-1474</p> <p>(5) 要望内容に係る外国及び本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について</p> <p>・ Myint KS et al. Prolonged successful therapy for hyperinsulinaemic hypoglycemia after gastric bypass: the pathophysiological role of GLP 1 and its response to a somatostatin analogque. Eur J Endocrinol 2012; 166: 951-5</p>
	<p>・ Takahashi N et al. Octreotide-treated diabetes accompaied by endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia and protein-losing gastroenteropathy. Case Report Med 2011; 2011: 381203</p>
	<p>・ Abdel Khalek M, Kandil E. Is octrecotide safe for the management of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy?</p>
	<p>Eur J Pediatr Surg 2011; 21: 188-9</p>
	<p>・ Sherif EM et al. An Egyptian case of congenital hyperinsulinism of infancy due to a novel mutation in KCNJ11 encoding Kir 6. 2 and response to octreotide. Acta Diabetol 2010 Aug 5 PMID: 20686794</p>
	<p>・ Ferraz DP et al. Octreotide therapya for pesistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Arq Bras Endocrinol Metabol 2005; 49: 460-7</p>
	<p>・ Kishikawa H. Successful treatment of insulinoma by a single daily dose of octreotide in two elderly famale patients. Endocr J 2006; 53: 79-85</p>
	<p>・ Kondo T et al. A case of hyperinsulinemia of undeterminded origin, successfully treated with long-acting octreotide. Endodr J 2005; 52: 511-7</p>
<p>⑫保険医療上の有用性</p>	<p>不明</p>
<p>⑬副作用等のリスク内容とその頻度</p>	<p>成長ホルモン産生下垂体腺腫は進展することがあり、これに伴い視野狭窄等の重篤な症状を生じることが</p>
	<p>がある。一過性の低または高血糖を生じることがある。長期投与により胆石を形成することがある。</p>
<p>⑭承認国</p>	<p>なし</p>
<p>⑮適応外使用に当たっての実施上の注意点</p>	

提出された参考文献名

* 記載要領の⑪により(1)～(5)に分類し、要約を記載願います。
 また、新たな文献等がある場合は、併せて記載願います。

表5. プライオリティリスト(日本未熟児新生児学会薬事委員会)

学会名	要望医薬品	要望内容の概要 (効能・剤形等)	要望 年齢	学会内 優先 順位	評価基準		海外承認(当該効能) △:他の年齢で適応あり、 ()ガイドライン						備考
					重篤性	有用性	米	英	独	仏	豪	加	
未熟児新生児学会	ガンマ グロブリン	血液型不適合 溶血性黄疸	新生児	1	ア	イ	X (○)	X (○)	X (○)	X (X)	X (X)	X (○)	エビデンスレベルⅠ。 危険性の高い治療法 である交換輸血の頻 度を減らすことができ る。国内では地域25施 設の実態調査報告が ある。国内で広く使用 されており本治療の対 象選択基準の報告も あり。適応外使用に伴 う病院での多額の費 用負担が問題となっ ている。
	ドキサプラム	早産児無呼吸発作	新生児	2	イ	イ	X	X	○	X	X	X	国内で広く使用されて いるが、禁忌に指定さ れている薬剤。臨床試 験推進研究に指定。エ ビデンスレベルⅡ(1 つ以上のランダム化比 較試験あり)。
	静注用 イブプロフェン	早産児動脈管開存症	新生児	3	ア	イ	○	○	○	○	X	X	既存の療法が国内 にあるが、安全性に おいて優れている。
	ミカファンギン	カンジダ感染症 アスペルギルス 感染症	新生児	4	ア	ア	X X	○ X	○ X	○ X	X	X	新生児に承認・認可さ れた抗真菌剤がない。
	ガンシクロビル (ホスカルネット)	新生児 サイトメガロウイルス 感染症	新生児	5	イ	ア	△	△	△	△	X	X	エビデンスレベルⅡ。 進行する難聴を予防 する効果があり。国内 では約6割の施設で適 応外使用あり。

「医療上の必要性の高い適応外薬の取組みと成果」

研究分担者 日本小児循環器学会 賀藤 均 国立成育医療研究センター 器官病態系内科

研究要旨

日常診療でよく使用され不可欠な医薬品ながら必要とする効能・効果が認められていない、あるいは稀少疾病のため国内での開発を手がける企業がないため診療に支障をきたす可能性のある医薬品の薬事法上の承認を目指す目的で厚生労働省が新たに組織した事業として、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」¹⁾（以下検討会議）があった。他方、保険償還を希望する医薬品は、「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用事例」として小児科学会を通して日本医学会に申請が可能となった。今回、この「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用事例」として、申請を行った。記載した内容は、①薬効分類番号、②薬効分類名、③成分名、④剤形、⑤主な医薬品名、⑥当該医薬品の効能・効果、⑦適応外使用となる用法、⑧適応外使用となる傷病名、⑨適応外使用となる用量、⑩適応外使用の根拠となる薬理作用、⑪文献・学会発表等のエビデンスに基づく安全性・有効性、⑫保険医療上の有用性、⑬副作用のリスク内容とその頻度、⑭承認国、⑮適応外使用にあたっての実施上の注意点、提出文献名である。リドカイン塩酸塩、オルプリノン、デノパミン、ピモペンダン、ミルリノン、アテノロール、ピルジカイニド、メキシレチン、ランジオロール塩酸塩、プロプラノロールを申請したが、このうち、メキシレチン、アテノロール、ランジオロール、ピルジカイニドは諸外国での保険承認はなかった。しかし、オルプリノン、デノパミン、ピモペンダン、ミルリノン、アテノロール、ピルジカイニド、メキシレチン、ランジオロール塩酸塩が小児での保険償還が認められた。この制度は続いているので、今後も、学会として必要な薬剤を申請していきたい。

ただ、これらは日常の診療で適応外ながら使用されている医薬品のほんの一部でしかない。小児には適応外ながら日常診療でよく使用される医薬品について、新たな臨床試験を実施することは困難であっても、小児の有効性・安全性、あるいは小児への用法・用量を明確にできるようなエビデンスを作成しておくことの重要性が改めて認識された。

共同研究者

中川 雅生	滋賀医科大学医学部附属病院 治験管理センター
安河内 聡	長野県立こども病院 循環器科
住友 直方	日本大学 小児科
土井庄三郎	東京医科歯科大学 小児科
深澤 隆治	日本医大 小児科
藤原 優子	慈恵会医科大 小児科

朴 仁三	榊原記念病院 小児科
水上 愛弓	立正佼成会附属佼成病院 小児科
三浦 大	東京都立小児総合医療センター 循環器科

A. 研究目的

日常診療でよく使用され不可欠な医薬品ながら必要とする効能・効果が認められていない、